

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/71540 A1

(51) 国際特許分類: C07D 417/12, A61K
31/427, A61P 3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 19/06

140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式
会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03325

(74) 代理人: 大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo
(JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 5 月 24 日 (24.05.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN,
KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) 優先権データ:
特願平11/143513 1999 年 5 月 24 日 (24.05.1999) JP

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株
式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒
103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo
(JP).

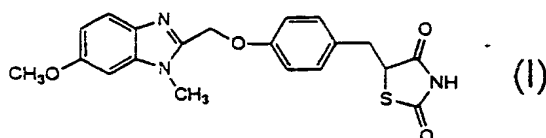
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤田 岳 (FU-
JITA, Takashi) [JP/JP]. 藤原俊彦 (FUJIWARA, Toshi-
hiko) [JP/JP]. 泉 高司 (IZUMI, Takashi) [JP/JP]; 〒

(54) Title: HYDROCHLORIDE OF FUSED-HETEROCYCLE COMPOUND

(54) 発明の名称: 縮合複素環化合物の塩酸塩



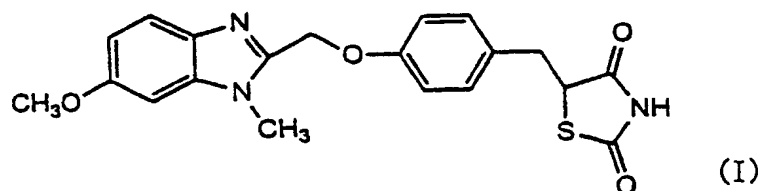
(57) Abstract: Hydrochloride of the compound of structural
formula (I) (5-[4-(6-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-
methoxy)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione), having an excellent
antihyperglycemic effect and so on.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、優れた血糖低下作用等を有する、下記構造式 (I)



で表される化合物 (5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン) の塩酸塩である。

明 細 書

縮合複素環化合物の塩酸塩

5 (技術分野)

本発明は高血糖症、耐糖能不全 (Impaired Glucose Tolerance : IGT) 状態、糖尿病合併症 (例えば網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患等)、高脂血症、及び妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus : GDM)、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病等を改善し、優れた経口吸収性を有する縮合複素環化合物の塩酸塩に関する。

更に本発明は、縮合複素環化合物の塩酸塩を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、糖尿病合併症 (例えば、網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患)、高脂血症、肥満症、高血圧症、脂肪肝、動脈硬化症、インスリン抵抗性に起因する疾病、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、心血管性疾患 (例えば、虚血性心疾患)、アテローム性動脈硬化症又は虚血性心疾患により惹起される細胞損傷 (例えば、脳卒中により惹起される脳損傷)、痛風、炎症性疾患 (例えば、骨関節炎、疼痛、発熱、リウマチ性関節炎、炎症性腸炎、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、GI潰瘍、悪液質、自己免疫疾患、肺炎)、ガン、骨粗鬆症、白内障等の予防剤及び治療剤に関する。

また、本発明は、優れたインスリン抵抗性改善作用、血糖低下作用、抗炎症作用、免疫調節作用、アルドース還元酵素阻害作用、5-リポキシゲナーゼ阻害作用、過酸化脂質生成抑制作用、PPAR活性化作用、抗骨粗鬆症作用、ロイコトリエン拮抗作用、脂肪細胞化促進作用、ガン細胞増殖抑制作用、カルシウム拮抗作用を有する縮合複素環化合物の塩酸塩に関する。

25

(背景技術)

従来、糖尿病、高血糖症治療薬として、インシュリン及びトリブタミド、グリピジド等のスルホニル尿素化合物が使用されているが、最近、インシュリン非依存性

糖尿病治療薬として、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン等のチアゾリジン誘導体が知られている。

特に、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンが特開平9-295970号、EP第0745600号、及びUS第5,886,014号で報告されている。しかしながら、本発明の化合物である塩酸塩は、上記書面中に生物試験データが記載されていないのみならず、物理的性質も具体的に記載されていない。

(発明の開示)

本発明者らは、高血糖症、耐糖能不全状態、糖尿病合併症、高脂血症、及び妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病等を改善する化合物の合成とその薬理活性について鋭意研究を行なった結果、公知の縮合複素環化合物を塩酸塩とすることにより優れた薬理活性が発揮されることを見出した。

即ち、公知の縮合複素環化合物である上記5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンを塩酸塩とすることにより得られた新規な縮合複素環化合物の塩酸塩は、そのフリー体（塩を形成していない化合物）に比べて溶解性が著しく改善されており、優れた経口吸収性を発揮する。この優れた経口吸収性により、より少量でも十分な血中濃度を確保することができ、優れた薬理活性を得る事ができる。

本発明は、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩（以下「化合物A」という。）である。

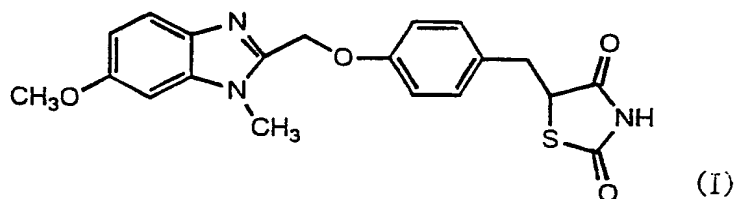
更に、本発明は、化合物Aを有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患）、高脂血症、肥満症、高血圧症、脂肪肝、動脈硬化症、インスリン抵抗性に起因する疾病、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、心血管性疾患（例えば、虚血性心疾患）、アテローム性動脈硬化症又は虚血性心疾患により惹起される細胞損傷（例えば、脳

卒中により惹起される脳損傷)、痛風、炎症性疾患(例えば、骨関節炎、疼痛、発熱、リウマチ性関節炎、炎症性腸炎、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、G I潰瘍、悪液質、自己免疫疾患、膝炎)、ガン、骨粗鬆症、白内障等の予防剤及び治療剤である。

5 より詳しくは、本発明は、化合物Aを有効成分として含有する、インスリン抵抗性改善剤、血糖低下剤、抗炎症剤、免疫調節剤、アルドース還元酵素阻害剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、過酸化脂質生成抑制剤、PPAR活性化剤、抗骨粗鬆症剤、ロイコトリエン拮抗剤、脂肪細胞化促進剤、ガン細胞増殖抑制剤、カルシウム拮抗剤である。

10

本発明の化合物Aのフリー体である5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(以下「化合物B」という。)は、下記構造式(I)



15 を有する。

なお、前記化合物Aは、種々の異性体を有する。例えばチアゾリジン環の5位炭素の不斉に由来する光学異性体が存在する。前記構造式(I)においては、これら不斉炭素原子に基づく立体異性体及びこれら異性体の等量及び非等量混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明においてはこれらの異性体及びこれら

20

の異性体の混合物をもすべて含むものである。

更に、前記化合物Aは、大気中に放置したり、又は再結晶をすることにより、水分や再結晶溶媒を吸収し溶媒和物となる場合があるが、そのような溶媒和物も本発明に包含される。

本発明の化合物Aは、まず、化合物Bを後述する実施例の(1)に従って合成し、公知の方法に準じて、実施例の(2)のように、塩酸塩にすることにより製造することができる。

5 本発明の化合物Aは、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患）、高脂血症、肥満症、高血圧症、脂肪肝、動脈硬化症、インスリン抵抗性に起因する疾病、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、心血管性疾患（例えば、虚血性心疾患）、アテローム性動脈硬化症又は虚血性心疾患により惹起される細胞損傷（例えば、脳卒中により惹起される脳損傷）、痛風、炎症性疾患（例えば、骨関節炎、疼痛、発熱、リウマチ性関節炎、炎症性腸
10 炎、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、GI潰瘍、悪液質、自己免疫疾患、瘰癧）、ガン、骨粗鬆症、白内障等の予防剤及び治療剤として有用である。

本発明の化合物Aの投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤、座剤もしくは点眼剤等による
15 非経口投与をあげることができる。これらの製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

ここに、賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、
20 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；などの有機系賦形剤；及び軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；
25 シウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤をあげることができる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、

5

ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体などをあげることができる。

結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物をあげることができる。

10

崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類をあげることができる。

15

安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸をあげることができる。

矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等をあげることができる。

20

本発明の化合物Aを有する化合物の塩酸塩の使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、2000mg（好ましくは500mg、より好ましくは100mg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg）、上限として、500mg（好ましくは50mg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

25

（発明を実施するための最良の形態）

実施例

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメ
トキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩

- 5 (1) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-
イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン (化合物B)

5-メトキシ-N-メチル-1,2-フェニレンジアミン (特開平9-2959
70号の参考例9参照) 21.8 g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベ
ンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン (特開平9-295970号の参考例21
10 参照) 63.4 g、1,4-ジオキサン 250 ml および濃塩酸 750 ml
の混合液を60時間、加熱還流した。反応混合物を氷冷した後、析出物をろ取した。
この析出物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 800 ml を加え、室温で2時間攪
拌した。不溶物をろ取して、N,N-ジメチルホルムアミド 1000 ml および
メタノール 200 ml の混合液に溶解し、更に活性炭を加えて脱色した。活性炭
15 をろ去した後、溶剤を約50 ml まで濃縮した。これにジエチルエーテル 750
ml を加えて室温で2日間放置した後、析出物をろ取すると、融点267℃-27
1℃、R_f値=0.68 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 5%エタノール-
塩化メチレン溶液) を有する目的化合物 20.1 g を得た。

- 20 (2) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-
イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩 (化合物A)

(1) で得た 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾー
ル-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン (化合物B) 1
0.6 g 及び4規定塩酸-1,4-ジオキサン 100 ml の混合物を室温で1時
25 間攪拌した。反応混合物を濃縮後、酢酸エチルを加え、析出した成績体を濾取し、
酢酸エチルで洗浄して、融点275-277℃を有する目的化合物 11.0 g を
得た。

¹H-核磁気共鳴スペクトル: δ (ppm):

重ジメチルスルホキシド中、内部標準にTMS（テトラメチルシラン）を使用して測定した¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz）： δ （ppm）は次の通りである。

3.11 (1H, dd, J=14Hz 及び 9Hz), 3.34 (1H, dd, J=14Hz 及び 4Hz),
 3.89 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=9Hz 及び 4Hz),
 5.64 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.15 (1H, d, J=9Hz)
 7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, 9Hz),
 12.04 (1H, s, D₂O 添加により消失)。

10 生物試験例

自然発症糖尿病ラット（ZDF/Gmi-fa/fa）の8乃至10週齢の雄を使用した。

試験化合物は0.5% CMC 液に懸濁し、0.33mg/ml/kg の用量で2週間連続強制経口投与した。

15 血糖値の測定は常法に従って行なった。即ち、ラットの尾先端部（約1mm）を切断し、ヘパリンによって抗凝固処理したヘマトクリット管にて採血した血液を遠心分離し、得られた血漿をグルコローダーF（A&T）にて測定した。

本発明の化合物である化合物A、無投与群、及び化合物Bの血糖低下作用試験の結果は表1に示す通りであった。

20 なお、表1中の値は、すべて6匹の自然発症糖尿病ラット（ZDF/Gmi-fa/fa）を用いた試験結果値の平均値である。

（表1）

	血糖値(mg/dl)			
	0時間	3日	7日	14日
無投与群	456	495	576	590
化合物B	456	379	409	535
化合物A	456	228	206	207

表1の結果から、本発明の化合物である化合物Aは、そのフリー体であるところ

の化合物Bよりも優れた血糖低下作用を示した。

また、無投与群の血糖値は、時間の経過とともに逆に上昇した。

溶解性試験例

- 5 日局第1液（塩化ナトリウム2.0 gに塩酸7.0 mL及び水を加えて溶かし1000 mLとしたもの）200 mLに、化合物A又は化合物Bを40 mg加え、300 mLのコニカルビーカー中、37℃でスターラー攪拌した。1時間後、10 mLをサンプリングし、アクロディスクLC13（PVDF、ゲルマンサイエンス社製）を用い、ろ過を行った。初期の3 mLを捨て、次の7 mLを試験管に取った。
- 10 そのうち5 mLをホールピペットで正確に採り、あらかじめメタノール2 mLを正確に入れた試験管に移し混合した。

定量は、HPLCを用い、下記に従い作成した検量線から、溶解度を決定した。

- 検量線は、化合物Aのメタノール標準溶液を、400 μ g/mL、100 μ g/mL、20 μ g/mLの濃度で作製し、各標準溶液2 mLに日局第1液5 mLを加え、混合し、HPLCを用いて定量することにより作成した。
- 15

HPLC条件

- ・分析カラム：L-column ODS（4.6 mmID×15 cm, (財)化学物質評価研究機構製）
- ・移動相：0.01 mol/L 酢酸緩衝液（pH 5.0）／アセトニトリル混液（13：7）
- ・流量：毎分約 1.0 mL
- 20 ・カラム温度：40℃
- ・検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290 nm）

結果を表2に示す。

（表2）

	0時間	1. 0時間後の溶解度（ μ g/mL）
化合物B	0.0	41.0
化合物A	0.0	86.4

表2の結果から、化合物Bを塩酸塩にした化合物Aは、化合物Bに比べ、溶解度が著しく向上していることがわかった。

製剤例

- 5 本発明の化合物Aを有効成分として含有する製剤は、例えば次の方法により製造することができる。

製剤例1. 散剤

- 10 本発明の化合物である化合物A 4 g、ポリビニルピロリドン 10 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名、TC-5E；信越化学工業（株）製）0.5 gを振動ミルを用いて30分間混合粉碎すると、散剤が得られる。

製剤例2. カプセル剤

- 15 化合物A 20 g 及びポリビニルピロリドン 20 gをアセトン 100 g 及びエタノール100 gの混合溶剤に溶解し、流動層造粒機を用いてクロスカルメロースナトリウム 200 gに混合液を噴霧すると顆粒が得られる。この顆粒 10 gにヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名、TC-5E；信越化学工業（株）製）0.1 g 及び乳糖 1.9 gを混合する。次いで、ゼラチンカプセルにこの混合物のうちの0.24 gを充填すると、カプセル剤が得られる。該カプセル剤は1カプセルあたり 0.1 gの化合物Aを含有する。

製剤例3. 錠剤

- 20 化合物A 1 g 及びポリビニルピロリドン 1 gをアセトン 5 g 及びエタノール5 gの混合溶剤に溶解し、次いでロータリーエバポレーターを用いて減圧下で有機溶剤を留去する。こうして得られる固形物を粉碎すると細粒が得られる。この細粒 1 gに結晶セルロース 0.25 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.25 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名、TC-5E；信越化学工業（株）製）0.05 g、乳糖 0.18 g 及びステアリン酸マグネシウム 0.2 gを混合した後、錠剤機を用いて打錠すると、錠剤が得られる。
- 25

（産業上の利用の可能性）

本発明の化合物である 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩は優れたインスリン抵抗性改善作用、血糖低下作用、抗炎症作用、免疫調節作用、アルドース還元酵素阻害作用、5-リポキシゲナーゼ阻害作用、過酸化脂質生成抑制作用、PPAR活性化作用、抗骨粗鬆症作用、ロイコトリエン拮抗作用、脂肪細胞化促進作用、ガン細胞増殖抑制作用、カルシウム拮抗作用を示す。

従って、本発明の化合物は、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患）、高脂血症、肥満症、高血圧症、脂肪肝、動脈硬化症、インスリン抵抗性に起因する疾病、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、心血管性疾患（例えば、虚血性心疾患）、アテローム性動脈硬化症又は虚血性心疾患により惹起される細胞損傷（例えば、脳卒中により惹起される脳損傷）、痛風、炎症性疾患（例えば、骨関節炎、疼痛、発熱、リウマチ性関節炎、炎症性腸炎、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、GI潰瘍、悪液質、自己免疫疾患、膝炎）、ガン、骨粗鬆症、白内障等の予防剤及び治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 5- [4- (6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンの塩酸塩。

5

2. 請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

3. 請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する、高血糖症予防薬又は治療薬。

10

4. 請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する、耐糖能不全の予防薬又は治療薬。

5. 請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する、糖尿病合併症の予防薬又は治療薬。

15

6. 請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する、インスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬又は治療薬。

20

7. 請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する、インスリン抵抗性改善剤。

8. インスリン抵抗性を改善するための医薬組成物を製造するための、請求項1に記載の化合物の使用。

25

9. 高血糖症の予防又は治療薬のための、請求項1に記載の化合物の使用。

10. 糖尿病合併症の予防又は治療薬のための、請求項1に記載の化合物の使用。



.

.

.

.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D417/12, A61K31/427,
A61P3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D417/12, A61K31/427,
A61P3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 745600, A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED), 04 December, 1996 (04.12.96), & CA, 2177858, A & NO, 9602239, A & ZA, 9604518, A & AU, 712390, A & JP, 9-295970, A & JP, 2000-1487, A & CN, 1157288, A	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 July, 2000 (31.07.00)

Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D417/12, A61K31/427,
A61P3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 19/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D417/12, A61K31/427,
A61P3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 19/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 745600, A1 (三共株式会社), 4. 12月. 1996 (04. 12. 96) & CA, 2177858, A&NO, 9602239, A& ZA, 9604518, A&AU, 712390, A& JP, 9-295970, A&JP, 2000-1487, A& CN, 1157288, A	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

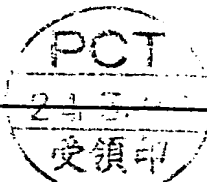
9159

電話番号 03-3581-1101 内線・3490

特許協力条約に基づく国際出願
国際予備審査請求書

第 II 章

出願人は、次の国際出願が特許協力条約に従って国際予備審査の対象とされることを請求し、
選択資格のある全ての国を選択する。ただし、特段の表示がある場合を除く。



国際予備審査機関記入欄

国際予備審査機関の確認

請求書の受理の日

第 I 欄 国際出願の表示

出願人又は代理人の書類記号 FP200025

国際出願番号

国際出願日 (日・月・年)

優先日 (最先のもの) (日・月・年)
24.05.99

発明の名称

縮合複素環化合物の塩酸塩

第 II 欄 出願人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

三共株式会社

SANKYO COMPANY, LIMITED

〒103-8426 日本国東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電話番号:

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

藤田 岳

FUJITA, Takashi

〒140-8710 日本国東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号
三共株式会社内

c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 2-58, Hiromachi 1-chome,
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

藤原 俊彦

FUJIWARA, Toshihiko

〒140-8710 日本国東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号
三共株式会社内

c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 2-58, Hiromachi 1-chome,
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

☒ その他の出願人が縦条に記載されている。

第 II 欄の続き 出願人

この第 II 欄の続きを使用しないときは、この用紙を国際予備審査請求書に含めないこと。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

泉 高司 IZUMI, Takashi

〒140-8710 日本国東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社内c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 2-58, Hiromachi 1-chome,
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

国籍（国名）： 日本国 Japan

住所（国名）：日本国 Japan

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

国籍（国名）：

住所（国名）：

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

国籍（国名）：

住所（国名）：

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

国籍（国名）：

住所（国名）：

☐ その他の出願人が他の続葉に記載されている。



第III欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

下記に記載された者は、☒ 代理人 又は ☐ 共通の代表者 として

☒ 既に選任された者であって、国際予備審査についても出願人を代理する者である。

☐ 今回新たに選任された者である。先に選任されていた代理人又は共通の代表者は解任された。

☐ 既に選任された代理人又は共通の代表者に加えて、特に国際予備審査機関に対する手続きのために、今回新たに選任された者である。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

8140 弁理士 大野 彰夫 OHNO, Akio

〒140-8710 日本国東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社内

c/o SANKYO COMPANY, LIMITED

2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

電話番号：

03-5436-8553

ファクシミリ番号：

03-5436-8583

加入電話番号：

☐ 通知のためのあて名：代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す。

第IV欄 国際予備審査に対する基本事項

補正に関する記述：*

1. 出願人は、次のものを基礎として国際予備審査を開始することを希望する。

☒ 出願時の国際出願を基礎とすること。

☐ 明細書に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 請求の範囲に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第19条の規定に基づいてなされた補正（添付した説明書も含む）を基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 図面に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

2. ☐ 出願人は、特許協力条約第19条の規定に基づく請求の範囲について行った補正を無視し、かつ、取り消されたものとみなして開始することを希望する。

3. ☐ 出願人は、国際予備審査の開始が優先日から20月経過まで延期されることを希望する（ただし、国際予備審査機関が、特許協力条約第19条の規定に基づき行われた補正書の写しの受領、又は当該補正を希望しない旨の出願人からの通知を受領した場合を除く（規則69.1(d)））。
（この口は、特許協力条約第19条の規定に基づく期間が満了していない場合にのみ、レ印を付すことができる。）

* 記入がない場合は、1) 補正がないか又は国際予備審査機関が補正（原本又は写し）を受領していないときは、出願時の国際出願を基礎に予備審査が開始され、2) 国際予備審査機関が、見解書又は予備審査報告書の作成開始前に補正（原本又は写し）を受領したときは、これらの補正を考慮して予備審査が開始又は続行される。

国際予備審査を行うための言語は、日本語 であり、

☒ 国際出願の提出時の言語である。

☐ 国際調査のために提出した翻訳文の言語である。

☐ 国際出願の公開の言語である。

☐ 国際予備審査の目的のために提出した翻訳文の言語である。

第V欄 国の選択

出願人は、選択資格のある全ての指定国（即ち、既に出願人によって指定されており、かつ特許協力条約第II章に拘束されている国）を選択する。

ただし、出願人は次の国の選択を希望しない。：



.

.

.

.

第VI欄 照合欄

この国際予備審査請求書には、国際予備審査のために、第IVに記載する言語による書類が添付されている。

国際予備審査機関記入欄

受 領 未 受 領

- | | | | |
|--|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. 国際出願の翻訳文 | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. 特許協力条約第34条の規定に基づく補正書 | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. 特許協力条約第19条の規定に基づく補正書
(又は、要求された適合性翻訳文)の写し | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. 特許協力条約第19条の規定に基づく説明書
(又は、要求された適合性翻訳文)の写し | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. 書簡 | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. その他 (書類名を具体的に記載する) : | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

この国際予備審査請求書には、さらに下記の書類が添付されている。

- | | |
|---|--|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙 | 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し |
| <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を
貼付した書面 | 4. <input type="checkbox"/> 記名押印(署名)に関する説明書 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込を証明する書面 | 5. <input type="checkbox"/> スクレスオチド又はアミノ酸配列表
(フレキシブルディスク) |
| 2. <input type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状 | 6. <input type="checkbox"/> その他 (書類名を具体的に記載する) : |

第VII欄 提出者の記名押印

各人の氏名(名称)を記載し、その次に押印する。

大 野 彰 夫



国際予備審査機関記入欄

- 国際予備審査請求書の実際の受理の日
- 規則 60.1(b)の規定による国際予備審査請求書の受理の日の訂正後の日付
- ☐ 優先日から19月を経過後の国際予備審査請求書の受理。ただし、以下の4、5の項目にはあてはまらない。 ☐ 出願人に通知した。
- ☐ 規則 80.5により延長が認められている優先日から19月の期間内の国際予備審査請求書の受理
- ☐ 優先日から19月を経過後の国際予備審査請求書の受理であるが規則82により認められる。

国際事務局記入欄

国際予備審査請求書の国際予備審査機関からの受領の日:



PATENT COOPERATION TREATY



PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHNO, Akio
Sankyo Company, Limited
2-58, Hiromachi 1-chome
Shinagawa-ku
Tokyo 140-8710
JAPON

NT

Date of mailing (day/month/year) 30 November 2000 (30.11.00)		
Applicant's or agent's file reference FP200025		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/03325	International filing date (day/month/year) 24 May 2000 (24.05.00)	Priority date (day/month/year) 24 May 1999 (24.05.99)
Applicant SANKYO COMPANY, LIMITED et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

BR, CA, CN, CZ, EP, HU, ID, IL, IN, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 30 November 2000 (30.11.00) under No. WO 00/71540

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



特 許 協 力 条 約


P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 F P 2 0 0 0 2 5	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ I P E A / 4 1 6）を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 3 3 2 5	国際出願日 (日.月.年) 2 4 . 0 5 . 0 0	優先日 (日.月.年) 2 4 . 0 5 . 9 9
国際特許分類 (IPC) Int.Cl ⁷ C07D417/12, A61K 31/427, A61P3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 19/06		
出願人 (氏名又は名称) 三共株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 2 4 . 0 5 . 0 0	国際予備審査報告を作成した日 2 4 . 0 1 . 0 1	
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印 	4 P 9 1 5 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 9, 10

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 9, 10 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 9, 10 に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 9, 10 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査を行うことができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-8

請求の範囲

有
無

進歩性(IS)

請求の範囲

請求の範囲

1-8

有
無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

請求の範囲

1-8

有
無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP, 745600, A1

説明:

国際調査報告で引用された上記文献1には、請求の範囲1に記載された化合物の遊離体、化合物は塩酸等の塩として存在し得ること、該化合物は血糖低下作用等の作用を有することが記載されている。

請求の範囲1-8に記載された発明は上記文献1には記載されていないから、新規性を有する。

しかしながら、上記文献1には塩酸塩として存在することが記載されており、通常、塩酸等の塩の形態の方が遊離体よりも溶解性に優れることも当業者の予測しうる範囲内である。また、溶解性に優れば、血中濃度が高くなることも予測しうる範囲内である。したがって、請求の範囲1-8に記載された発明は文献1に記載された発明に基づいて当業者が容易になし得たものであり、進歩性を有しない。

167
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FP200025	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/03325	International filing date (day/month/year) 24 May 2000 (24.05.00)	Priority date (day/month/year) 24 May 1999 (24.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 417/12, A61K 31/427, A61P 3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 19/06		
Applicant SANKYO COMPANY, LIMITED		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 May 2000 (25.05.00)	Date of completion of this report 24 January 2001 (24.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03325

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03325

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 9,10

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9,10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of Claims 9 and 10 relates to a method for treatment of the human body by therapy.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 9,10

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03325

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: EP, 745600, A1

Commentary:

Document 1 cited in the international search report describes the free form of the compound set forth in Claim 1, and it states that this compound can exist as a salt such as a hydrochloride and the like, and that this compound has the effect of reducing blood sugar levels and the like.

The inventions set forth in Claims 1-8 are not described in document 1 and therefore appear to be novel.

However, document 1 does state that the compound can exist as a hydrochloride, and normally persons skilled in the art can predict that the salt forms of compounds such as the hydrochloride and the like will have greater solubility than three forms. Furthermore, persons skilled in the art can also predict that if solubility is greater, concentration in the blood will be higher. Therefore, based on the description of the invention in document 1, persons skilled in the art can easily prepare the inventions set forth in Claims 1-8, and these inventions do not appear to involve an inventive step.

